

F1



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 101 47 672 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:
C 07 D 209/42
A 61 K 31/404

②① Aktenzeichen: 101 47 672.8
②② Anmeldetag: 27. 9. 2001
④③ Offenlegungstag: 10. 4. 2003

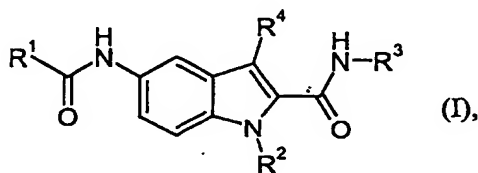
DE 101 47 672 A 1

⑦① Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:
Ergüden, Jens-Kerim, Dr., 42489 Wülfrath, DE;
Krahn, Thomas, Dr., 58135 Hagen, DE; Schröder,
Christian, Dr., 50129 Bergheim, DE; Stasch,
Johannes-Peter, Dr., 42651 Solingen, DE; Weigand,
Stefan, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Wild, Hanno, Dr.,
42113 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Substituierte 2,5-Diamidoindole und ihre Verwendung
⑤⑦ Es werden Verbindungen der Formel (I)



beschrieben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre
Verwendung als Arzneimittel bei der Behandlung von Er-
krankungen bei Menschen und/oder Tieren.

DE 101 47 672 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft 2,5-Diamidoindol-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel bei der Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und/oder Tieren.

5 [0002] Endothelzellen sowie eine Vielzahl weiterer Zelltypen produzieren Endothelin (ET), ein Polypeptidhormon mit 21 Aminosäureresten. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor, der aus dem Prohormon "Big Endothelin" (bET, 38 Aminosäurereste) durch Spaltung der Peptidbindung zwischen Trp 21 und Val 22 gebildet wird. Die Umwandlung von Prohormon bET in die aktive Form ET erfolgt durch eine Metalloprotease, das Endothelinkonversionsenzym (ECE). Durch Inhibition von ECE wird also die Konversion von bET zum biologisch aktiven ET verhindert.

10 [0003] ET ist ein potenter Konstriktor arterieller und venöser Gefäße. Deshalb ist anzunehmen, dass abnorme ET Level direkt an der Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen beteiligt sind. Erhöhte Endothelinspiegel werden bei kardio- vaskulären Erkrankungen wie essentieller, pulmonaler und maligner Hypertonie, bei fortgeschrittener Atherosklerose, Herzinfarkt, Herz- und Nierenversagen beobachtet (Miyachi T, Masaki T.; Pathophysiology of endothelin in the cardio-vascular system. Annu Rev Physiol. 1999; 61: 391-415). Zusätzliche Hinweise ergeben sich aus der Analyse verschie- dener Tiermodelle für ischämische Erkrankungen wie Angina pectoris, Herzinfarkt und Schlaganfall und für kardiale Ar- rhythmie und renale Dysfunktion. Die Reduktion von ET-Spiegeln führt bei diesen unterschiedlichen Krankheitsbildern zu einer Verringerung pathologischer Parameter.

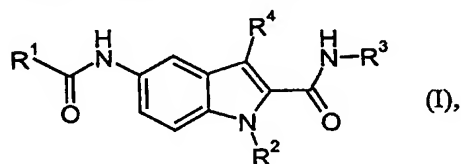
[0004] Deshalb ist anzunehmen, dass die Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen mit ECE-Inhibitoren zu einer Verbesserung führt (Otter W., Kentsch M.; Endothelin converting enzyme inhibitors, Current opinion in Cardiovascular, Pulmonary & Renal Investigational drugs 2000 2(4): 316-329).

20 [0005] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von kardio- vaskulären Erkrankungen insbesondere der oben beschriebenen Erkrankungen.

[0006] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird durch Verbindungen der Formel (I) gelöst, die als ECE-Inhibitoren wirken.

25 [0007] Strukturell ähnliche Verbindungen sind in anderen Indikationen bzw. für andere Wirkmechanismen bekannt. So beschreibt beispielsweise WO 99/33800 Indol-Derivate als Faktor Xa-Inhibitoren, WO 94/14434 beschreibt Indol-Derivate als Endothelinrezeptor-Antagonisten und EP-A 0 655 439 beschreibt Glycoprotein IIB/IIIa-Antagonisten zur Inhibition der Blutplättchen-Aggregation.

[0008] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



in welcher

40 R¹ für (C₅-C₁₅)-Alkyl oder (CH₂)_nCycloalkyl steht, worin Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

n für 0 bis 4 steht,

45 R² für (C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_mCycloalkyl, (CH₂)_mHeterocyclyl, (CH₂)_mAryl oder (CH₂)_mHeteroaryl steht, worin Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy-carbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

m für 0 bis 4 steht,

50 R³ für (CH₂)_oCycloalkyl, (CH₂)_oHeterocyclyl, (CH₂)_oAryl oder (CH₂)_oHeteroaryl steht, worin Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

55 o für 0 bis 4 steht,

R⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_pCycloalkyl, (CH₂)_pHeterocyclyl, (CH₂)_pAryl oder (CH₂)_pHeteroaryl steht, worin Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

60 p für 0 bis 4 steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

65 [0009] Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichmaßen betrifft die vorliegende Erfindung auch die übrigen Tautomeren der Verbindungen der Formel (I) und deren Salze.

[0010] Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

[0011] Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

[0012] Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

[0013] Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

[0014] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

[0015] Alkyl steht für geradliniges oder verzweigtes Alkyl und umfasst, wenn nicht anders angegeben, C₁-C₆-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl.

[0016] (C₅-C₁₅) Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl steht für geradliniges oder verzweigtes Alkyl mit 5 bis 15, 1 bis 8 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Neopentyl, Isoamyl.

[0017] Cycloalkyl umfasst gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 14 C-Atomen, nämlich monocyclisches C₃-C₁₂-Cycloalkyl, vorzugsweise C₃-C₈-Cycloalkyl, wie z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, und polycyclisches Alkyl, d. h. vorzugsweise bicyclisches und tricyclisches, gegebenenfalls spirocyclisches C₇-C₁₄-Cycloalkyl, wie z. B. Bicyclo-[2.2.1]-hept-1-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-7-yl, Bicyclo[2.2.2]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.1]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.2]-non-2-yl und Adamantyl.

[0018] Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

[0019] Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

[0020] Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der über ein Schwefelatom gebunden ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthio mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, t-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

[0021] Alkoxy-carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

[0022] Alkylamino steht für eine Amino-Gruppe, die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Alkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-t-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.

[0023] Alkylcarbonylamino (Acylamino) steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten über eine Carbonylgruppe verknüpften Alkylrest, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacyl-amino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

[0024] Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, N,N-Dimethylaminocarbonyl, N,N-Diethylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-methylaminocarbonyl und N-t-Butyl-N-methylaminocarbonyl.

[0025] Heteroaryl steht für einen 5- bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, N-Triazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Thiazolyl und N-Triazolyl.

[0026] Heterocyclyl steht für einen gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, O und N enthalten kann. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Methylpiperazinyl, Thiomorpholinyl, Pyrrolidinyl, sowie 3-, 7- und 8-gliedrige Heterocyclen, wie beispielsweise Aziridine (z. B. 1-Azacyclopropan-1-yl), Azetidine (z. B. 1-Azacyclobutan-1-yl) und Azepine (z. B. 1-Azepan-1-yl) ein. Die ungesättigten Vertreter können 1 bis 2

Doppelbindungen im Ring enthalten.

[0027] Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, wobei Fluor und Chlor bevorzugt sind, wenn nichts anderes angegeben ist.

[0028] Alkylaminosulfonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Sulfonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, Isopropylaminosulfonyl, t-Butylaminosulfonyl, N,N-Dimethylaminosulfonyl, N,N-Diethylaminosulfonyl, N-Ethyl-N-methylaminosulfonyl und N-t-Butyl-N-methylaminosulfonyl.

[0029] Alkylsulfonylamino steht für eine Sulfonyl-Gruppe, die über eine Amino-Gruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten mit vorzugsweise 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, t-Butylsulfonylamino.

[0030] Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

[0031] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Neopentyl steht.

[0032] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 für Benzyl steht, das bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Alkyl oder Halogen, bevorzugt Fluor, substituiert sein kann.

[0033] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 für Phenyl steht, das bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Alkyl oder Alkoxy substituiert sein kann.

[0034] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^4 für Wasserstoff steht.

[0035] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für verzweigtes (C_5-C_{10})-Alkyl oder $(CH_2)_n(C_4-C_7)$ -Cycloalkyl, bevorzugt $(CH_2)_n$ Cyclobutyl, $(CH_2)_n$ Cyclopentyl, $(CH_2)_n$ Cyclohexyl oder $(CH_2)_n$ Bicyclo[2.2.1]heptyl, steht, worin Alkyl und Cycloalkyl, gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

n für 1 bis 3 steht, R^2 für (C_1-C_4) -Alkyl, $(CH_2)_m$ Cycloalkyl oder $(CH_2)_m$ Aryl steht, worin Alkyl, Cycloalkyl, und Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

m für 0 bis 4 steht, R^3 für $(CH_2)_o$ Aryl oder $(CH_2)_o$ Heteroaryl steht, worin Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

o für 0 bis 3 steht, R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder $(CH_2)_p$ Aryl steht, worin Alkyl, und Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

p für 1 bis 4 steht, und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

[0036] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Neopentyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Cyclohexylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, 2,2-Dimethyl-4-butyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl oder 2-Ethyl-2-methyl-1-butyl steht, die ihrerseits gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert ist,

R^2 für (C_1-C_4) -Alkyl oder $(CH_2)_m$ Phenyl steht, worin Alkyl und Phenyl gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind, m für 0 bis 4 steht,

R^3 für $(CH_2)_o$ Phenyl, $(CH_2)_o$ Pyridyl, $(CH_2)_o$ Thiophenyl oder $(CH_2)_o$ Pyrimidyl steht, die ihrerseits gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert ist, o für 0 bis 3 steht,

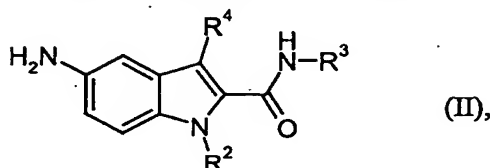
R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht, worin Alkyl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen und Trifluormethyl, substituiert ist,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

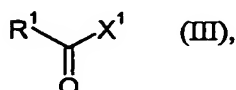
[0037] Ebenfalls besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

[0038] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel

(I), dass dadurch gekennzeichnet ist, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher
R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
mit Verbindungen der Formel (III)



in welcher
R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist und
X¹ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,
zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

[0039] Im Fall, dass X¹ für Halogen steht, erfolgt die Umsetzung in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck.

[0040] Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, bevorzugt sind Dioxan oder Methylenchlorid.

[0041] Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Calciumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

[0042] Im Fall, dass X¹ für Hydroxy steht, erfolgt die Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (I) in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

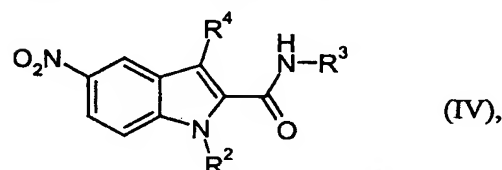
[0043] Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, 1,2-Dichlorethan oder Methylenchlorid.

[0044] Übliche Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z. B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-oxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxo-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

[0045] Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z. B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

[0046] Bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und Triethylamin in Dimethylformamid oder Carbonyldiimidazol in 1,2-Dichlorethan.

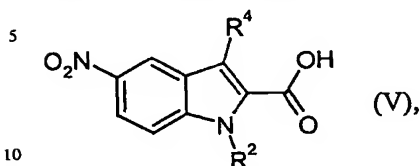
[0047] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II), setzt man Verbindungen der Formel (IV)



in welcher

R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Reduktionsmitteln in inerten Lösungsmitteln um.

[0048] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV), setzt man Verbindungen der Formel (V)



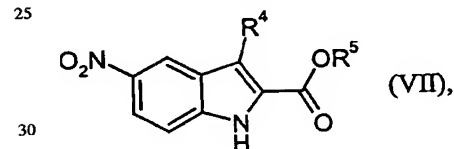
in welcher
 R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
mit Verbindungen der Formel (VI)



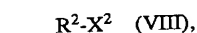
in welcher
 R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist,
unter den für die Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (I) beschriebenen Reaktionsbedingungen für den Fall, dass X^1 für Hydroxy steht, um.

[0049] Alternativ werden Verbindungen der Formel (V) zunächst mit Thionylchlorid und anschließend mit Verbindungen der Formel (VI) in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, umgesetzt.

[0050] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (V), setzt man Verbindungen der Formel (VII),



in welcher
 R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweist und
für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,
mit Verbindungen der Formel (VIII),



40 in welcher
 R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist und
 X^2 für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,
in Gegenwart einer Base, in inerten Lösungsmitteln, in einem ein- oder zweistufigen Verfahren um. Beim zweistufigen Verfahren wird im ersten Schritt am Indolstickstoffatom alkyliert und in einem zweiten Schritt, nach einem Wechsel der Base, der Ester zur Säure verseift.

45 [0051] Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin.

50 [0052] Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Lithium, Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkali- und Erdalkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, N-Methylmorpholin, 4-Dimethylaminopyridin oder Pyridin, oder andere Basen Natriumhydrid oder DBU.

55 [0053] Reduktionsmittel sind beispielsweise Zinnchlorid, Titantrichlorid oder Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, wobei Palladium auf Aktivkohle gegebenenfalls unter Zusatz von Ammoniumacetat und/oder Essigsäure verwendet wird.

60 [0054] Der Reaktionsschritt (IV) \rightarrow (II) erfolgt vorzugsweise mit Zinnchlorid in Ethanol, Methanol oder Dimethylformamid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

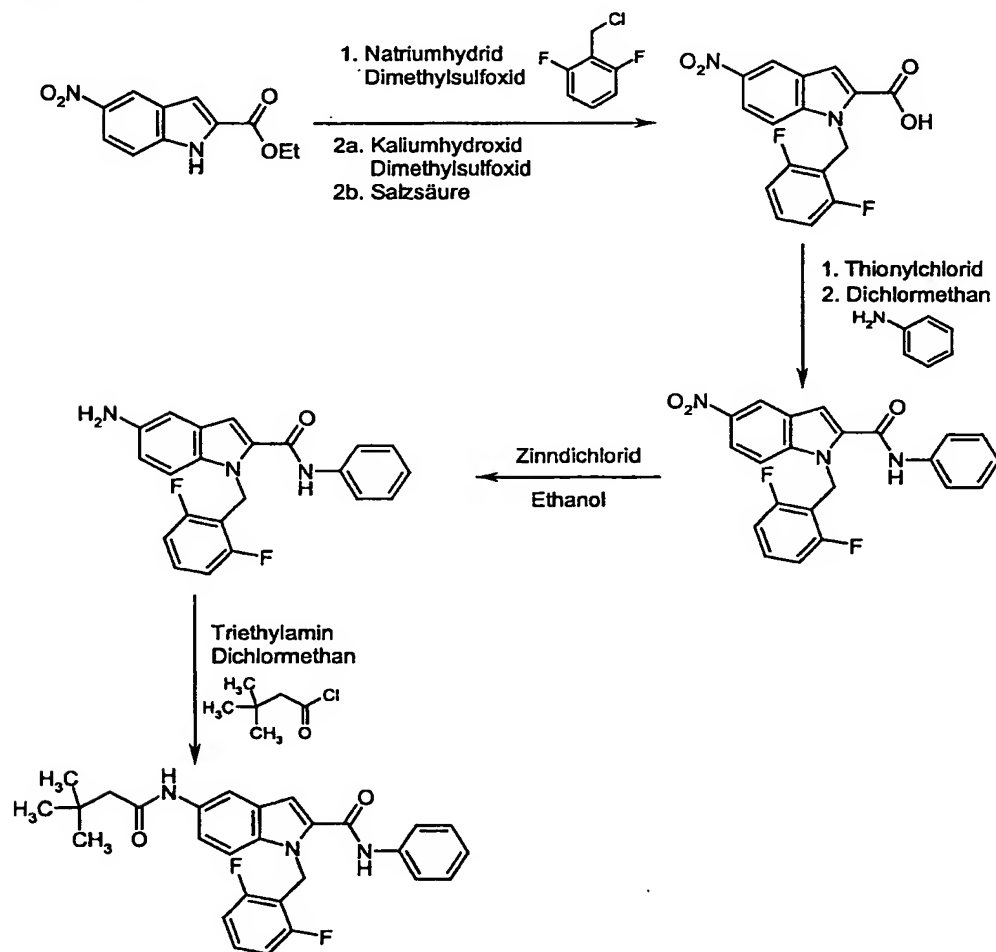
65 [0055] Der Reaktionsschritt (V) + (VI) \rightarrow (IV) erfolgt in der ersten Stufe vorzugsweise mit einem Überschuss an Thionylchlorid als Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Reaktionspartner bei Normaldruck. In der zweiten Stufe wird vorzugsweise in Methylenchlorid mit Triethylamin als Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck umgesetzt.

[0056] Der Reaktionsschritt (VII) + (VIII) → (V) erfolgt beim einstufigen Verfahren vorzugsweise in Dimethylsulfoxid mit Kalium- oder Natriumhydroxid als Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck. Beim zweistufigen Verfahren wird die Alkylierung in der ersten Stufe vorzugsweise in Dimethylsulfoxid mit Natriumhydrid als Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck durchgeführt. Die Verseifung in der zweiten Stufe wird vorzugsweise in Dimethylsulfoxid mit Kalium- oder Natriumhydroxid als Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck durchgeführt.

[0057] Die Verbindungen der Formel (III), (VI) und (VIII) sind dem Fachmann an sich bekannt oder lassen sich nach üblichen, literaturbekannten Verfahren herstellen.

[0058] Die Verbindungen der Formel (VII) sind dem Fachmann an sich bekannt oder lassen sich nach üblichen, literaturbekannten Verfahren herstellen (vgl.: A. Guy, J.-P. Guetté, *Synthesis* 1980, 222-223).

[0059] Das oben beschriebene Verfahren kann durch das folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



[0060] Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren geeignet.

[0061] Die pharmazeutische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als ECE-Inhibitoren erklären.

[0062] Die Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen eingesetzt werden zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen in der Human- und Tiermedizin, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

[0063] Die Verbindungen der Formel (I) sind geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung von essentieller, pulmonaler und maligner Hypertonie, von fortgeschrittener Atherosklerose, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Herz- und Nierenversagen, von ischämischen Erkrankungen wie Angina pectoris, Herzinfarkt und Schlaganfall und von kardialer Arrhythmie und renaler Dysfunktion.

[0064] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

[0065] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Verbindungen der Formel (I).

DE 101 47 672 A 1

[0066] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

[0067] Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z. B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch, als Stents oder als Implantat.

[0068] Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

[0069] Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z. B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z. B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

[0070] Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u. a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

[0071] Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z. B. Inhalationsarzneiformen (u. a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

[0072] Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerte nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u. a. Trägerstoffe (z. B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z. B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z. B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z. B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z. B. Albumin), Stabilisatoren (z. B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z. B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

[0073] Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis 50 mg/kg Körpergewicht, bei oraler Anwendung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

[0074] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

[0075] Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden, nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

[0076] Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

[0077] Zur Untersuchung der in vitro-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann folgender biologischer Assay verwendet werden:

Funktioneller in vitro-Assay

[0078] Die ECE-Aktivität für die Identifizierung der hier beschriebenen Substanzen stammt aus der endothelialen Zelllinie EA.hy926. Die ECE inhibitorische Wirkung der Verbindungen in dieser Erfindung wird wie folgt beschrieben durchgeführt:

EA.hy296-Zellen werden für 12–48 h in einer 384-er Zellkulturschale in 80 µl Zellkulturmedium (DMEM ergänzt mit 10% FCS, 2 mM Glutamine, 10 mM HEPES, 1 mM Natriumpyruvate und $1 \times$ HAT (Gibco 21060-017)) in einer Feuchtatmosphäre (100% Luftfeuchtigkeit) angereichert mit 7% v/v CO₂ bei 37°C kultiviert. Nach Erreichen der Konfluenz und unmittelbar vor dem eigentlichen Messbeginn wird der Zellkulturüberstand abpipettiert und durch 40 oder 80 µl des selben Mediums ersetzt, dem 1–100 nM bET zugesetzt sind. Nach 30–120 Minuten unter sonst identischen Zellkulturbedingungen wird der Überstand abpipettiert. Zelluläre Bestandteile werden durch Zentrifugation in einer handelsüblichen Tischzentrifuge entfernt (10000 RPB; 2 Minuten). Der entstehende, klare Überstand wird entweder direkt wie unten beschrieben verwendet oder durch Schockfrieren in Trockeneis und anschließender Lagerung bei –20°C aufbewahrt. Direkt abgenommener Überstand oder aufgetauter, gelagerter Überstand werden in einem Enzymimmunoassay (EIA) gemessen.

[0079] Um die inhibitorische Aktivität von ECE-Inhibitoren zu bestimmen, werden EA.hy296-Zellen mit der Testsubstanz in einer Konzentration zwischen 0,001–5 µM unter den oben beschriebenen Bedingungen inkubiert. Um einen möglichen Einfluss durch die neutrale Endopeptidase (NEP24.11) zu minimieren, werden 100 µM Thiorphan während der bET Inkubation der EA.hy296-Zellen eingesetzt.

[0080] Der Anteil des durch ECE-Spaltung entstehenden ET-1 wird wie folgt gemessen: in Abhängigkeit von der Menge an umgesetztem bET werden die Proben vor der Verwendung im EIA 2–100-fach verdünnt. Die entsprechende Verdünnung des Zellüberstandes wird in 100 µl Portionen für 14–18 Stunden in den Probenröhrchen des EIA-Kits, Biomedica BI-20052, inkubiert.

DE 101 47 672 A 1

[0081] Die experimentelle Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ (μM)
7	1

5

B. Beispiele

10

Abkürzungen:

aq.: wässrig
 ca.: circa
 CDCl₃: Chloroform
 CH: Cyclohexan
 DCI: direkte chemische Ionisation (bei MS)
 DCM: Dichlormethan
 DMSO: Dimethylsulfoxid
 d.Th.: der Theorie
 EE: Ethylacetat (Essigsäureethylester)
 EI: Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
 eq: Äquivalent(e)
 ESI: Elektrospray-Ionisation (bei MS)
 Fp.: Schmelzpunkt
 ges.: gesättigt
 h: Stunde
 HPLC: Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
 LC-MS: Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
 Lit.: Literatur(stelle)
 Lsg.: Lösung
 MG: Molekulargewicht
 ml: Milliliter
 MS: Massenspektroskopie
 NMR: Kernresonanzspektroskopie
 o: ortho
 p: para
 p. A.: pro analysi
 präp.: präparativ
 RF: Rückfluss
 RP: reverse phase (bei HPLC)
 RT: Raumtemperatur
 R_t: Retentionszeit (bei HPLC)
 verd.: verdünnt
 vgl.: vergleiche
 Vol.: Volumen
 wässr.: wässrig
 Zers.: Zersetzung

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

DE 101 47 672 A 1

LC-MS Methoden

MHZ2Q

5 Gerätetyp MS:

Micromass Quattro LCZ

Ionisierung: ESI positiv /negativ

10 Gerätetyp HPLC:

HP 1100

UV-Detektor DAD: 208-400nm

15

Ofentemp.: 40°C

Säule:

Symmetry C 18

50 mm x 2.1 mm 3.5 µm

20 Gradient:

Zeit (min) A:% B:%

Fluss

(ml/min)

25

0.00 10.0 90.0

0.50

4.00 90.0 10.0

0.50

6.00 90.0 10.0

0.50

30

6.10 10.0 90.0

1.00

7.50 10.0 90.0

0.50

35 A:

Acetonitril + 0.1%Ameisensäure

B:

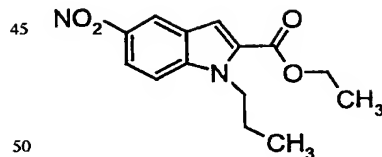
Wasser + 0.1%Ameisensäure

Ausgangsverbindungen

40

Beispiel I

5-Nitro-1-propyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester



55 [0082] 937 mg (4.00 mmol) 5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester (A. Guy, J.-P. Guette, Synthesis 1980, 222-223) werden unter Argon in 12 ml Dimethylsulfoxid vorgelegt. 1.65 mmol Natriumhydrid (176 mg 60%ige Dispersion in Paraffin) werden portionsweise zugegeben und der Ansatz 30 min bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT werden 170 mg (4.40 mmol) Propyliodid zugegeben und der Ansatz für 3 h bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 30 ml Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester (6 x 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das erhaltene, braune Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittelgradient Cyclohexan → Cyclohexan-Essigsäureethylester 3 : 1), wobei das Produkt als zweite Fraktion erhalten wird.

60 Ausbeute: 958 mg (3.48 mmol, 77% d. Th.).

MS (DCI): m/z = 294 (M+NH₄)⁺.

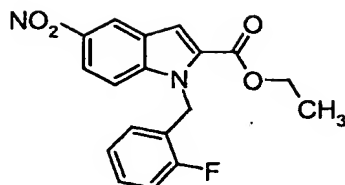
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.76 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.60 (dd, 2H), 4.36 (q, 2H), 1.74 (sextett, 2H), 1.35 (t, 3H), 0.84 (t, 3H).

65

DE 101 47 672 A 1

Beispiel II

1-(2-Fluorbenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester



[0083] Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel I beschrieben aus 940 mg (4.00 mmol) 5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester und 780 mg (4.15 mmol) 2-Fluorbenzylbromid, Reaktionszeit 6 h.

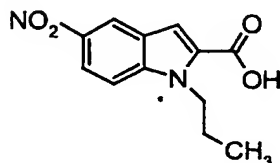
Ausbeute: 980 mg (72% d. Th.).

MS (DCI): $m/z = 360$ ($M+NH_4$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.80$ (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.35–7.18 (m, 2H), 7.03 (dt, 1H), 6.56 (dt, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

Beispiel III

5-Nitro-1-propyl-1H-indol-2-carbonsäure



[0084] 236 mg (3.68 mmol, 85%ig) Kaliumhydroxid (Pulver) werden in 10 ml Dimethylsulfoxid vorgelegt, 961 mg (3.48 mmol) der Verbindung aus Beispiel I zugegeben und der Ansatz eine halbe Stunde bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf ca. 100 ml Wasser gegeben und die Lösung unter Kühlung portionsweise mit 10 %iger Salzsäure versetzt, bis sich kein Niederschlag mehr bildet. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und über Nacht im Exsikkator unter Vakuum getrocknet.

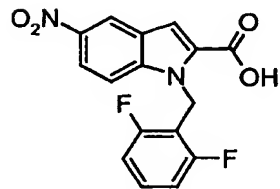
Ausbeute: 812 mg (94% d. Th.)

Fp.: 197°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13.33$ (br. s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.61 (t, 2H), 1.74 (sextett, 2H), 0.83 (t, 3H).

Beispiel IV

1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäure



[0085] Unter Argonatmosphäre werden 5.49 g (83.2 mmol, 85%ig) Kaliumhydroxid (Pulver) in 110 ml Dimethylsulfoxid vorgelegt, bei RT 6.43 g (27.5 mmol) 5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester (A. Guy, J.-P. Guette, Synthesis 1980, 222–223) zugegeben und der Ansatz für 30 min gerührt. Unter Eiskühlung wird anschließend bei 5–10°C Innentemperatur 2,6-Difluorbenzylchlorid (10.0 g, 61.5 mmol) innerhalb von 15 min zugetropft und der Ansatz 16 h bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 500 ml Wasser gegeben, mit verd. Salzsäure sauer gestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, und über Kieselgel 60 (Laufmittelgradient Dichlormethan 4 Dichlormethan-Methanol 3 : 1) chromatographisch vorgereinigt. Das erhaltene Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 4.33 g (47% d. Th.) eines hellgelben, kristallinen Feststoffes.

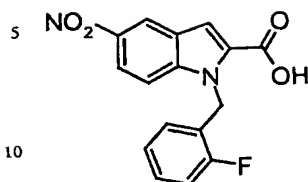
MS (ESIpos): $m/z = 333$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13.41$ (br. s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.05 (t und m, 2H), 6.07 (s, 2H).

DE 101 47 672 A 1

Beispiel V

1-(2-Fluorbenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäure



[0086] Darstellung analog Beispiel III aus 877 mg (2.56 mmol) der Verbindung aus Beispiel II.

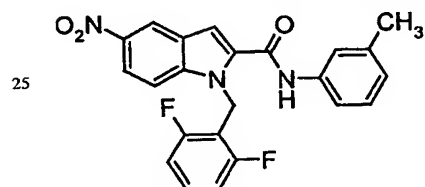
Ausbeute: 732 mg (91% d. Th.)

Fp.: 223°C MS (DCI): m/z = 332 (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.49 (br. s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.52 (t, 1H), 6.02 (s, 2H).

Beispiel VI

1-(2,6-Difluorbenzyl)-N-(3-methylphenyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureamid



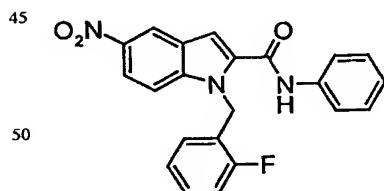
[0087] Die Verbindung aus Beispiel IV (1.40 g, 4.21 mmol) wird portionsweise in 10 ml Thionylchlorid eingetragen und der Ansatz nach beendeter Zugabe in der Siedehitze gerührt. Nach 60 min wird eingengt, der Rückstand jeweils 3 × mit ca. 50 ml Toluol versetzt und erneut eingengt. Das erhaltene Indolcarbonsäurechlorid wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und bei 0°C mit 2.94 ml (21.1 mmol) Triethylamin und dann mit 587 mg (5.48 mmol) 3-Methylanilin versetzt. Der Ansatz wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 200 ml Wasser gegeben, das organische Lösemittel aus dem Gemisch am Rotationsverdampfer entfernt, und der ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet. Man erhält 1.48 g (76% d. Th.) Produkt.

MS (DCI): m/z = 439 (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.53 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60–7.47 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.05 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

Beispiel VII

1-(2-Fluorbenzyl)-5-nitro-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid



[0088] Umsetzung von 500 mg (1.59 mmol) der Verbindung aus Beispiel V und 163 mg (1.75 mmol) Anilin wie für Beispiel VI beschrieben. Die Reaktionszeit beträgt ca. 30 min. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf 100 ml Wasser gegeben, mit Dichlormethan (4 × 50 ml) ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Ausbeute: 610 mg (98% d. Th.). Eine Probe des erhaltenen Produktes wird zur Charakterisierung aus Ethanol umkristallisiert, die Hauptmenge direkt weiterverwendet.

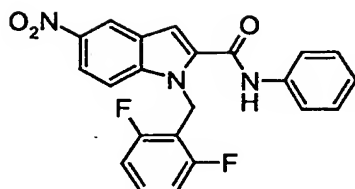
MS (DCI): m/z = 407 (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.62 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.32–7.16 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.04 (dt, 1H), 6.75 (dt, 1H), 6.00 (s, 2H).

DE 101 47 672 A 1

Beispiel VIII

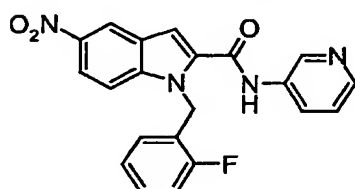
1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-nitro-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid



Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VI beschrieben.
MS (ESIpos): $m/z = 408$ ($M+H$)⁺.

Beispiel IX

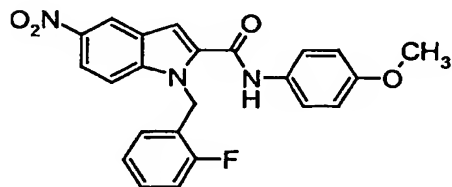
1-(2-Fluorbenzyl)-5-nitro-N-(3-pyridinyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid



[0089] Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VII beschrieben. Das nach Aufarbeitung erhaltene Produkt wird in Diethylether suspendiert, abgesaugt und getrocknet.
Fp.: 234°C (Zers.)
MS (ESIpos): $m/z = 391$ ($M+H$)⁺.

Beispiel X

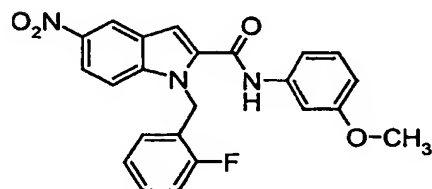
1-(2-Fluorbenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureamid



[0090] Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VII beschrieben. Das nach Aufarbeitung erhaltene Produkt wird in Diethylether suspendiert, abgesaugt und getrocknet.
Fp.: 233°C
MS (ESIpos): $m/z = 420$ ($M+H$)⁺.

Beispiel X1

1-(2-Fluorbenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureamid

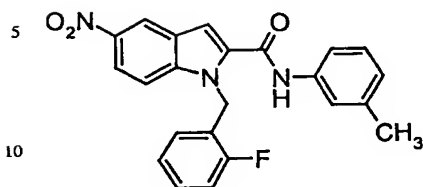


[0091] Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VII beschrieben. Das aus der Reaktionslösung ausgefallene Produkt wird in Diethylether suspendiert, abgesaugt und getrocknet.
Fp.: 203°C
MS (ESIpos): $m/z = 420$ ($M+H$)⁺.

DE 101 47 672 A 1

Beispiel XII

1-(2-Fluorbenzyl)-N-(3-methylphenyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureamid



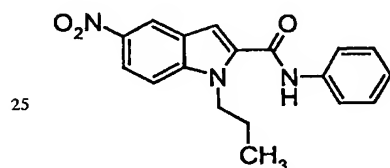
[0092] Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VII beschrieben. Das aus der Reaktionslösung ausgefallene Produkt wird in Diethylether suspendiert, abgesaugt und getrocknet.

Fp.: 211°C

MS (ESIpos): $m/z = 404$ (M+H)⁺.

Beispiel XIII

5-Nitro-N-phenyl-1-propyl-1H-indol-2-carbonsäureamid



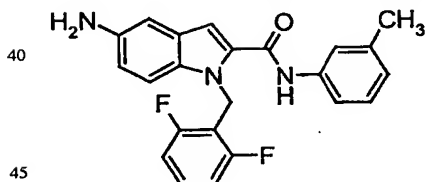
[0093] Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VII beschrieben. Das nach Aufarbeitung erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Fp.: 201–205°C

MS (ESIpos): $m/z = 324$ (M+H)⁺.

Beispiel XIV

5-Amino-1-(2,6-difluorbenzyl)-N-(3-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid



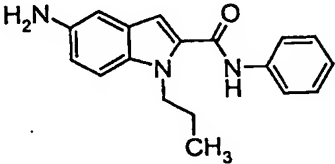
[0094] 1.38 g (3.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden in 100 ml Ethanol vorgelegt. Anschließend werden 3.70 g (16.4 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat zugegeben und der Ansatz 16 h in der Siedehitze gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ca. 200 ml Wasser gegeben, mit verd. Natronlauge basisch gestellt und mit Essigsäureethylester (5 × 50 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden mit 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Von dem erhaltenen hellbraunen Produkt (1.19 g, 85% d. Th.) wird eine Probe zur Charakterisierung über präp. HPLC (GROM-SIL 120 OSD4 HE, 10 µm, Laufmittelgradient Acetonitril-Wasser 30 : 70 → 95 : 5) feingereinigt, die Hauptmenge wird direkt weiterverwendet.

MS (ESIpos): $m/z = 392$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.20 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43–7.13 (m, 3H), 7.12–6.85 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

[0095] Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen werden in analog zu Beispiel XIV hergestellt.

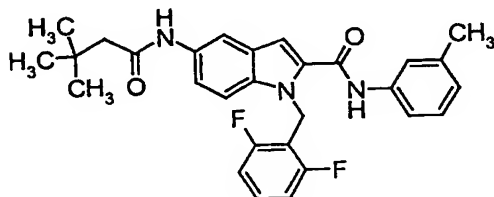
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XV		MS (ESIpos): m/z = 378 (M+H) ⁺ .
XVI		Fp.: 198°C MS (ESIpos): m/z = 360 (M+H) ⁺ .
XVII		Fp. 222°C (Zers.) MS (ESIpos): m/z = 390 (M+H) ⁺ .
XVIII		Fp.: 185°C (Zers.) MS (ESIpos): m/z = 390 (M+H) ⁺ .
XIX		LC-MS (Methode MHZ2Q): R _t = 3.19 min MS (ESIpos): m/z = 374 (M+H) ⁺ .

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XX		¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ = 10.16 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.16-6.93 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 4.72 (br. s, 2H), 4.42 (t, 2H), 1.68 (m, 2H), 0.81 (t, 3H).

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-N-(3-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid

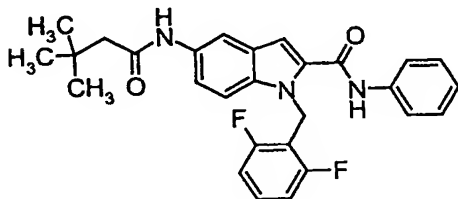


[0096] 59 mg (0.150 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV und 0.04 ml (0.30 mmol) Triethylamin werden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wird eine Lösung von 26 mg 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid (0.195 mmol) in 1 ml Dichlormethan zugetropft und der Ansatz 30 min bei RT geführt. Die Reaktionslösung wird eingengt und der Rückstand über Kieselgel 60 (Laufmittelgradient Cyclohexan → Cyclohexan : Essigsäureethylester 2.5 : 1) chromatographisch gereinigt. Das erhaltene Produkt wird in wenig Essigsäureethylester aufgenommen, unter Zugabe von n-Pentan ausgefällt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 35 mg (45% d. Th.) eines hellbeigen Feststoffes.

MS (ESIpos): m/z = 490 (M+H)⁺.
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.23 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45-7.29 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.03 (s, 9H).
 [0097] Die nachfolgenden Beispiele werden in analoger Weise zu Beispiel 1 aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel 2

1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid

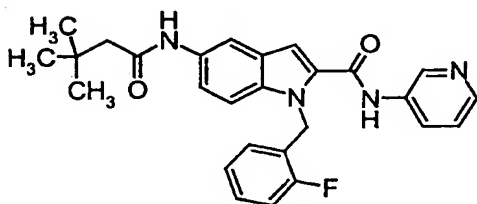


MS (ESIpos): m/z = 476 (M+H)⁺.
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.35 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.03 (s, 9H).

DE 101 47 672 A 1

Beispiel 3

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-(3-pyridinyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid

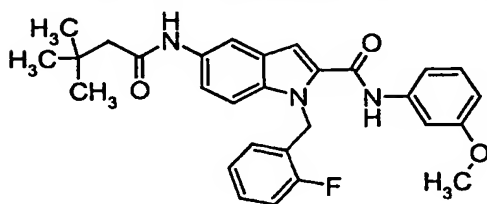


MS (ESIpos): $m/z = 459$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.57$ (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20–8.09 (m, 2H), 7.53–7.12 (m, 6H), 7.01 (dt, 1H), 6.60 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).

Beispiel 4

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid

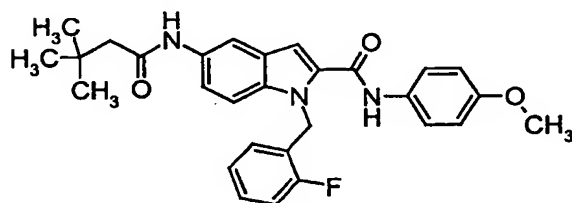


MS (ESIpos): $m/z = 488$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.30$ (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.48–7.14 (m, 8H), 7.00 (dt, 1H), 6.67 (ddd, 1H), 6.61 (dt, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).

Beispiel 5

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid

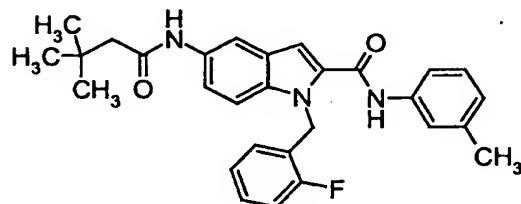


MS (ESIpos): $m/z = 488$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.21$ (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.00 (dt, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (dt, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).

Beispiel 6

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-(3-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid



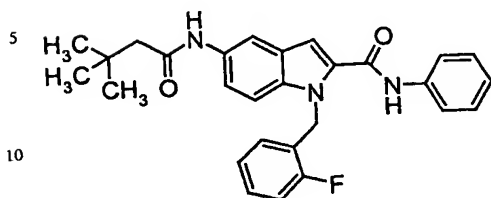
MS (ESIpos): $m/z = 472$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.24$ (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38–7.14 (m, 5K), 7.00 (dt, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.60 (dt, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).

DE 101 47 672 A 1

Beispiel 7

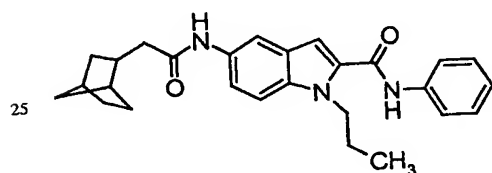
5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid



15 MS (ESIpos): $m/z = 458 (M+H)^+$.
 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.31$ (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.47–7.14 (m, 7H), 7.09 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.61 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).

Beispiel 8

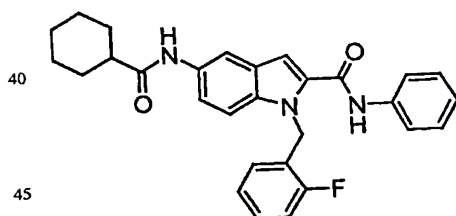
5-[(Bicyclo [2.2.1]hept-2-ylacetyl) amino]-N-phenyl-1-propyl-1H-indol-2-carbonsäureamid



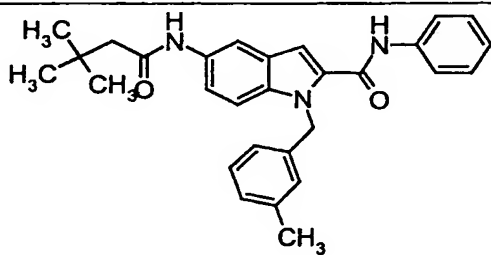
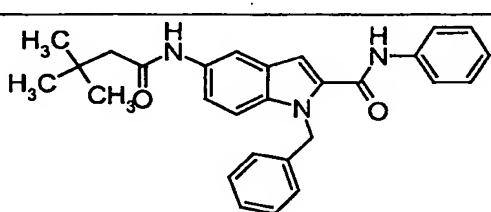
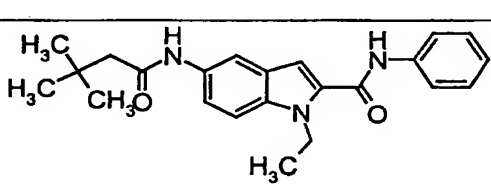
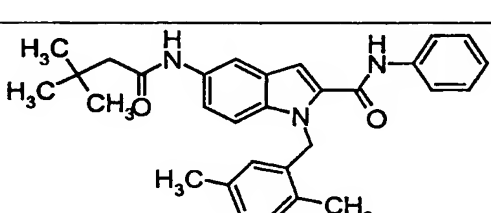
30 MS (ESIpos): $m/z = 430 (M+H)^+$.
 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.25$ (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.42–7.30 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.50 (t, 2H), 2.40–2.09 (m, 5H), 1.84–1.06 (m, 11H), 0.81 (t, 3H), 0.73 (m, 1H).

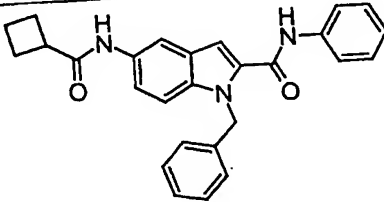
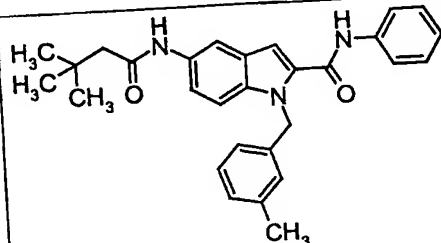
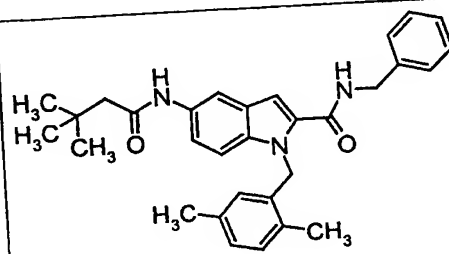
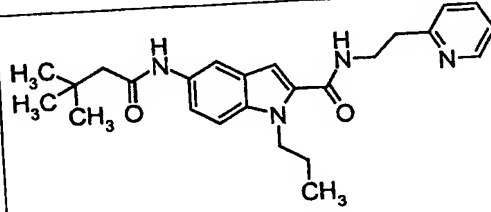
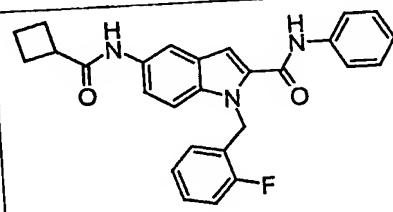
Beispiel 9

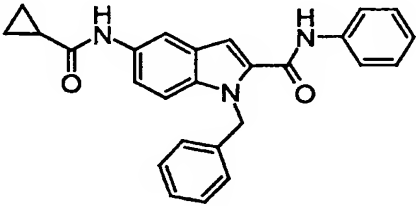
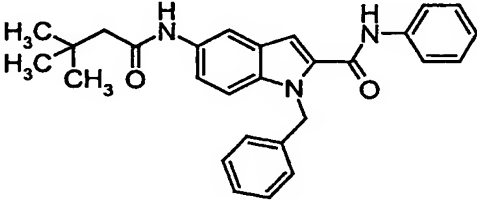
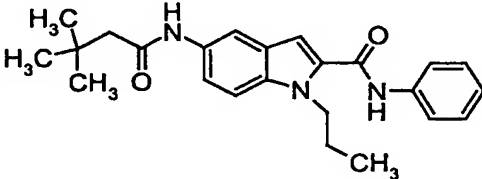
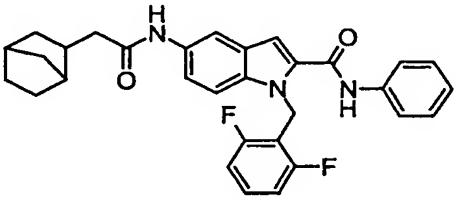
5-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]-1-(2-fluorobenzyl)-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid



50 MS (ESIpos): $m/z = 470 (M+H)^+$.
 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.32$ (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.47–7.13 (m, 7H), 7.08 (t, 1H), 6.98 (dt, 1H), 6.59 (dt, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.88–1.60 (m, 5H), 1.52–1.15 (m, 5H).
[0098] Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

Bei- spiel	Struktur	Analytische Daten
10		LC-MS (Methode MHZ2Q): $R_t = 4.93 \text{ min}$ $m/z = 454 (M+H)^+$
11		
12		LC-MS (Methode MHZ2Q): $R_t = 4.51 \text{ min}$ $m/z = 378 (M+H)^+$
13		

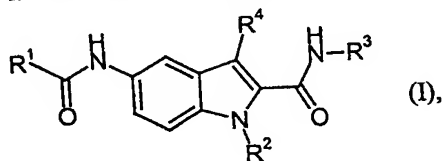
Bei- spiel	Struktur	Analytische Daten
14		
15		
16		
17		LC-MS (Methode MHZ2Q): $R_t = 2.96 \text{ min}$ $m/z = 421 (M+H)^+$
18		

Bei- spiel	Struktur	Analytische Daten
19		LC-MS (Methode MHZ2Q): $R_t = 4.42 \text{ min}$ $m/z = 410 (M+H)^+$
20		LC-MS (Methode MHZ2Q): $R_t = 4.79 \text{ min}$ $m/z = 440 (M+H)^+$
21		MS (ESIpos): $m/z = 392 (M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.30$ (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.50 (t, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.70 (sextett, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.80 (t, 3H).
22		MS (ESIpos): $m/z = 514 (M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.39$ (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.51-6.95 (m, 6H), 6.58 (t, 1H), 5.92 (s, 2H), 2.45-2.05 (m, 5H), 1.80-1.00 (m, 8H), 0.71 (m, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
23		MS (ESIpos): $m/z = 496$ ($M+H$) ⁺ . ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 8.08$ (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48-6.85 (m, 7H), 6.72 (t, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.49-2.11 (m, 5H), 1.68-1.05 (m, 8H), 0.73 (m, 1H).
24		MS (ESIpos): $m/z = 502$ ($M+H$) ⁺ . ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 10.39$ (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.49-7.22 (m, 5H), 7.21-6.91 (m, 4H), 5.94 (s, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.88-1.35 (m, 8H), 1.30-0.97 (m, 2H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



in welcher
 R^1 für (C₅-C₁₅)-Alkyl oder (CH₂)_nCycloalkyl steht,
 worin Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus
 der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Car-
 boxyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,
 n für 0 bis 4 steht,
 R^2 für (C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_mCycloalkyl, (CH₂)_mHeterocyclyl, (CH₂)_mAryl oder (CH₂)_mHeteroaryl steht,
 worin Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhän-
 gig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro,
 Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Al-
 kylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,
 m für 0 bis 4 steht,
 R^3 für (CH₂)₆Cycloalkyl, (CH₂)₆Heterocyclyl, (CH₂)₆Aryl oder (CH₂)₆Heteroaryl steht,
 worin Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig von-

einander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

o für 0 bis 4 steht,

R⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_pCycloalkyl, (CH₂)_pHeterocyclyl, (CH₂)_pAryl oder (CH₂)_pHeteroaryl steht,

worin Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

p für 0 bis 4 steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

R¹ für verzweigtes (C₅-C₁₀)-Alkyl oder (CH₂)_n(C₄-C₇)-Cycloalkyl, bevorzugt (CH₂)_nCyclobutyl, (CH₂)_nCyclopentyl, (CH₂)_nCyclohexyl oder (CH₂)_nBicyclo[2.2.1]heptyl, steht,

worin Alkyl und Cycloalkyl, gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Carbonyl, Alkoxy-carbonyl, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

n für 1 bis 3 steht,

R² für (C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_mCycloalkyl oder (CH₂)_mAryl steht,

worin Alkyl, Cycloalkyl, und Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

m für 0 bis 4 steht,

R³ für (CH₂)_oAryl oder (CH₂)_oHeteroaryl steht,

worin Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

o für 0 bis 3 steht,

R⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (CH₂)_pAryl steht, worin Alkyl, und Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

p für 1 bis 4 steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

R¹ für Neopentyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Cyclohexylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, 2,2-Dimethyl-4-butyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl oder 2-Ethyl-2-methyl-1-butyl steht,

die ihrerseits gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert ist,

R² für (C₁-C₄)-Alkyl oder (CH₂)_mPhenyl steht,

worin Alkyl und Phenyl gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

m für 0 bis 4 steht,

R³ für (CH₂)_oPhenyl, (CH₂)_oPyridyl, (CH₂)_oThiophenyl oder (CH₂)_oPyrimidyl steht,

die ihrerseits gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert ist,

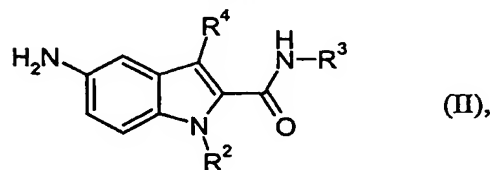
o für 0 bis 3 steht,

R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

worin Alkyl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen und Trifluormethyl, substituiert ist,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

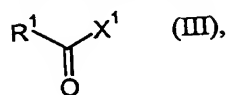
4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher

R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (III)



5

in welcher
R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und
X¹ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,
umsetzt.

10

5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

15

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

20

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Herzinfarkt, Angina pectoris und Herzinsuffizienz.

25

30

35

40

45

50

55

60

65